

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE

POUR LE

759

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel GOLDMAN

*Ancien externe des hôpitaux de Paris
diplômé de l'Ecole de Sérologie (Institut Alfred Fournier)
né le 1^{er} décembre 1912 à Kichinev (Roumanie)*

**Contribution à l'Etude
de l'Encéphalite post-vaccinale**

Président : M. Tanon, Professeur

STUDIO

8, rue de Nesle, PARIS-VI^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par le

Michel GOLDMAN

*Ancien externe des hôpitaux de Paris
diplômé de l'Ecole de Sérologie (Institut Alfred Fournier)
né le 1^{er} décembre 1912 à Kichinev (Roumanie)*

Contribution à l'Étude de l'Encéphalite post-vaccinale

Président : M. Tanon, Professeur

STUDIO

8. rue de Nesle, PARIS-VI^e

LE DOYEN. . . G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
Hygiène et clinique de la première enfance ..	Marcel LABBÉ
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBÉCOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Cliniques des maladies du système nerveux ...	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNÉO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	MOCQUOT
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANCON
	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	VERNE
	OLIVIER



II. — AGRÈGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri..Pathologie médicale
 BERNARD Etienne Pathologie médicale
 JUSTIN-BESANÇON Hydrologie.
 BOULINPathologie médicale
 BULLIARDHistologie
 CATHALAPathologie médicale
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale
 DOGNONPhysique
 FEYUrologie
 GALLIARDParasitologie
 GASTINELBactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale
 GAYETPhysiologie
 GIROUDHistologie
 HAGUENAU ...Pathologie médicale
 HALPHENOto-rhino-laryngologie
 HAZARDPharmacologie
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène
 LABBÉ (Henri)..Chimie biologique
 LACOMMEObstétrique
 LANTUÉJOL ..Obstétrique

MM.

LAROCHE (Guy)Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale
 LEVEUFPathologie chirurgicale
 Mlle J. LÉVY ...Pharmacologie
 LÉVY-VALENSI Neurologie et
 psychiatrie
 MOREAUPathologie médicale
 MOULONGUET .Pathologie chirurgicale
 MOUQUINPathologie médicale
 OBERLINGAnatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie
 chirurgicale
 PIÉDELIÈVRE ..Médecine légale
 PORTESObstétrique
 RICHETPhysiologie
 SANNIÉChimie biologique
 SÈNÈQUEPathologie chirurgicale
 TROISIERPathologie expérimentale
 TURPINPathologie médicale
 VIGNESObstétrique
 WILMOTHPathologie chirurgicale

III. — AGRÈGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Faible témoignage de ma profonde
affection.

A MA SŒUR, A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVADITI

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur à l'Institut Pasteur

Chef de service à l'Institut Alfred Fournier

Avec mes respectueux remerciements
et ma profonde reconnaissance pour
m'avoir initié à la recherche scientifique
et toutes les facilités de travail qu'il a
bien voulu m'accorder.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur TANON

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Inspecteur général des services techniques d'hygiène

à la Préfecture de Police

Officier de la Légion d'honneur

En remerciement du grand honneur
qu'il m'a fait en acceptant de présider
cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

*Médecin de l'hôpital Saint Louis
Président de la Ligue Nationale Française
Contre le Pêril Vénérien*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SICARD DE PLAUZOLE

Directeur de l'Institut Alfred Fournier

qui m'ont permis de réaliser ce travail.
En témoignage de vive reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stages :

PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
PROFESSEUR BEZANÇON
PROFESSEUR CUNEO

Externat :

DOCTEUR GANDY
DOCTEUR GOUVERNEUR
PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR
DOCTEUR BOLTANSKI
DOCTEUR TZANCK
DOCTEUR ARMAND DELILLE
PROFESSEUR AGRÉGÉ LE LORJER
DOCTEUR GRIVOT

Conférenciers :

A MM. LES DOCTEURS OUMANSKY
DREYFUS LE FOYER
ANDRÉ MEYER
H. BENAERTS

A MONSIEUR LE DOCTEUR VAISMAN

A Mlle LE DOCTEUR R. SCHÖEN

A MON AMI S. LEWI

Interne des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu m'accorder sa très
utile collaboration.

A MONSIEUR ODON NIOX-CHATEAUX :

qui m'a si souvent éclairé de ses conseils
témoignage de mon amitié et de ma
grande reconnaissance.

A MES CAMARADES DE LABORATOIRE

A TOUS MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ENCEPHALITE POST-VACCINALE

INTRODUCTION

La possibilité d'apparition d'accidents nerveux au cours de la vaccination jennérienne ne doit nullement entrer en ligne de compte dans la discussion de l'utilité de cette méthode prophylactique qui a rendu et rendra encore d'innombrables services.

Telle est la conclusion formelle et unanime qui se dégage des controverses qui pendant une décade ont divisé les médecins en deux camps ennemis : les fervents de la vaccination et ses détracteurs.

Il a fallu, pour arriver à cette conclusion, une collaboration étroite entre les différentes nations qui payèrent le plus lourd tribut à cette terrible complication ; les travaux des commissions, nommées à cet effet, les nombreux articles parus dans les journaux médicaux du monde entier, les persévérantes et méthodiques recherches expérimentales poursuivies par les meilleurs savants, constituent actuellement des documents dont la valeur est considérable. Ils ont montré le double intérêt de l'étude de cette question, du point de vue à la fois pratique et spéculatif.

Le praticien, le vaccinateur, doit désormais connaître l'existence de ces encéphalites qui compliquent la vaccination. Pour être rares, ces troubles nerveux n'en sont pas

moins redoutables : l'issue fatale est à craindre dans 50 % des cas. Fort heureusement, depuis quelques années, on assiste à un décroissement progressif des cas signalés dans la presque totalité des pays.

Au biologiste, au chercheur, l'encéphalite post-vaccinale pose toute une série de problèmes qui sont encore à l'heure actuelle loin d'être résolus :

La nature même du virus, (si virus il y a) de cette complication reste mystérieuse. Non moins intéressante est l'histoire de son évolution dans le temps : ignorée, parce qu'exceptionnelle autrefois, l'encéphalite post-vaccinale entre en scène inopinément et atteint vite une fréquence relativement très grande ; et l'on ne peut s'empêcher de remarquer à ce propos, qu'à la même époque font apparition d'autres encéphalo-myélites à virus variables. S'agit-il donc de propriétés nouvelles du virus vaccinal, ou d'une maladie autonome, extériorisée par la vaccination ?

C'est, en effet, une maladie presque expérimentale, créée, en apparence, de toutes pièces par la vaccination. Les progrès thérapeutiques ont généralisé l'introduction dans l'organisme de substances variables. Les accidents auxquels elles donnent quelquefois naissance nous ont permis d'entrevoir l'importance de phénomènes tels que : anaphylaxie, allergie, intolérance, biotropisme. A la lumière de ces notions, le problème de l'encéphalite post-vaccinale trouvera peut-être une hypothèse pathogénique plausible, en attendant les démonstrations scientifiques irréfutables.

II.

HISTORIQUE

En 1923, la fréquence des complications nerveuses de la vaccine devint inquiétante. Lucksch en rapporta plusieurs cas, et, peu après, les épidémies d'Angleterre et de Hollande en soulignèrent l'importance. On démontra ainsi que les rapports de cause à effet entre la vaccination et l'encéphalopathie étaient indiscutables.

On s'aperçut alors que déjà au 19^e siècle ces accidents étaient observés : l'épidémie de Bohème, les cas de P. Marie (1885), Freund (1897) en témoignent. Simple coïncidence, à laquelle on n'attacha pas grande importance, l'encéphalite s'avère encore exceptionnelle dans les premières années de notre siècle. J. Comby s'attache à l'étude des encéphalites de l'enfance et tout spécialement de l'encéphalite post-vaccinale. Turnbull et Mac Intosh en observent deux cas en 1912, mais n'osent pas les rapporter, vu l'incertitude de leur étiologie et dans la crainte de discréditer la vaccination jennérienne.

C'est la multiplication considérable des cas de cet ordre qui a permis de préciser le cadre nosologique de la maladie, d'en faire une étude étiologique approfondie et d'essayer d'en expliquer les modalités pathogéniques.

Deux pays ont été le plus cruellement éprouvés par cette affection : l'Angleterre (épidémie de 1922-23 et de 1926)

et la Hollande, où la fréquence des complications nerveuses de la vaccination (qui n'est plus obligatoire), reste très importante. Des cas sporadiques ont été observés dans la presque totalité des autres pays. La France est, après l'Espagne, le pays qui a été le moins touché par cette affection.

Actuellement elle semble en régression dans toutes les régions, sauf en Hollande.

Nous ne pouvons citer tous les travaux concernant cette importante question. Les notions cliniques et étiologiques sont l'œuvre de Luckch, Turnbull, Bastiaanse, Eckstein, Netter, Comby, et surtout de l'importante Commission Internationale de la Variole et Vaccine, nommée par la Société des Nations en 1928.

Les expérimentateurs qui se sont occupés de la question sont également très nombreux : qu'il nous suffise de citer les efforts soutenus de Levaditi et de ses collaborateurs, en France, de Eckstein et son école, de Gildemeister, Pette, Turnbull et Mac Intosh, Bastiaanse à l'étranger.

III.

CONDITIONS ETIOLOGIQUES

Nous abordons dans ce chapitre la partie la plus importante de la question de l'encéphalite post-vaccinale. C'est bien plus par une étude critique des conditions étiologiques, que par les résultats de l'expérimentation, contradictoires et variables, qu'on arrivera à réunir un faisceau d'arguments en faveur de telle ou telle autre hypothèse pathogénique.

a) Epidémiologie.

C'est brusquement, à la manière d'une véritable épidémie, que l'encéphalite post-vaccinale a fait son apparition dans le monde. Les quelques cas rarissimes, observés auparavant, ne comptent pas dans l'histoire de cette complication. C'est avec une précision absolue qu'on peut en fixer la date d'apparition dans chaque pays, et cela sans que la lymphe vaccinale ait été changée.

L'épidémie atteint d'emblée son importance maxima, puis disparaît ou s'atténue progressivement.

Quelquefois, après avoir disparu presque complètement, elle reparait dans le même pays quelques années après, sans que la nature et le mode de préparation du virus

vaccinal aient changé (p. ex, en Angleterre : épidémie en 1922-23 ; accalmie ; épidémie en 1926).

b) Distribution géographique

L'encéphalite post-vaccinale a été observée dans presque tous les pays du monde. La Grande-Bretagne, la Hollande, l'Allemagne et l'Autriche en ont présenté le plus grand nombre de cas. Les foyers de cette affection sont répartis indifféremment tantôt avec prédilection pour les petites communes (Pays-Bas), tantôt prédominant dans les grandes villes (Allemagne).

c) Saisons.

Le plus grand nombre de ces accidents s'observent en mars et avril (Netter), au printemps et en automne (Tacccone), mais on peut en voir à n'importe quelle période de l'année.

d) Epidémies concomitantes.

La première épidémie hollandaise semblait bien éclore en même temps qu'une épidémie d'encéphalite fit apparition dans ce pays : en 1925, la morbidité de l'encéphalite post-vaccinale et celle de la maladie de V. Economo furent parallèles dans les différents mois de l'année (Bastiaanse, Therburgh, Byl et Levaditi). Ce parallélisme ne fut pas retrouvé dans les autres années et les autres pays (H. G. Huber).

e) Fréquence.

Même au temps où l'encéphalite compliquait le plus souvent la vaccination, elle s'est montrée, fort heureusement, très rare. La fréquence de cette complication, à l'apogée de l'épidémie était, en Hollande, de l'ordre de 1/2000 à 1/3000 vaccination. Elle se maintient dans ce pays au taux relativement très élevé de 1 p. 5000 depuis plusieurs années.

Par contre, elle est en régression nette dans les autres pays. Quelques exemples éclaireront ces notions :

En Angleterre :

4 cas en 1932-33

4 cas en 1933-34

1 cas en 1934-35

En Hollande (où la vaccination n'étant plus obligatoire, le chiffre des vaccinations a diminué très rapidement) :

5 cas en 1932-33 (pour 25.000 vaccinations)

5 cas en 1933-34 (pour 16.000 vaccinations)

4 cas en 1934-35 (pour 17.000 vaccinations)

En Allemagne :

11 cas en 1927

25 — — 1938

23 — — 1929

10 — — 1930

26 — — 1931

16 — — 1932

23 — — 1933

19 — — 1934

4 — — 1934-35 (p. 1.200.000 vacc.)

(D'après le Bulletin de l'Office International d'Hygiène publique.)

f) Primo- et Revaccination.

C'est surtout la primo-vaccination qui donne lieu à la complication qui nous intéresse. Telle est l'opinion qu'ont émise les premiers observateurs anglais et hollandais. De fait, jusqu'en 1929, on n'a pas observé en Hollande d'encéphalite consécutive à la revaccination.

Les primo-vaccinations étant beaucoup plus nombreuses que les revaccinations, il est normal que celles-ci donnent l'impression de se compliquer plus rarement que celle-là. Et, cependant, ce point mérite encore d'être étudié, car :

1. Les revaccinations peuvent parfaitement se compliquer d'encéphalite ; en 1929 M. Netter a pu réunir 8 cas dans la littérature : 3 cas d'Eckstein

3 cas de Daser (sur 11 encéphalites)

2 cas français (Netter, Boidin in Thèse de Barron). Hekman signale un cas d'encéphalite après revaccination en 1930 (Hollande).

2. L'encéphalite apparue après la revaccination ne diffère en général en rien de celle qui complique la primo-vaccination. M. Hekman signale l'apparition précoce (5^e jour), la chute de la température en lysis, qu'il oppose ainsi à la chute brusque de la température et l'apparition plus tardive des signes dans la primo-vaccination. Ces différences n'ont pas été signalées par d'autres auteurs.

3. Fait important, l'encéphalite, après revaccination, n'est nullement moins grave que celle qui apparaît après une primo-vaccination. Voici quelques données très démonstratives : En Allemagne la mortalité par encéphalite post-vaccinale était la suivante :

en 1927	— 5 sur 10	primovaccinés, 1 sur 1	revacciné
— 1928	— 5 sur 24	—	1 sur 1 —
— 1929	— 9 sur 23	—	—
— 1930	— 1 sur 9	—	1 sur 1 —
— 1931	— 7 sur 24	—	1 sur 2 —
— 1932	— 3 sur 14	—	1 sur 2 —
— 1933	— 1 sur 16	—	2 sur 7 —
— 1934	— 1 sur 14	—	2 sur 5 —

D'après cette statistique, la mortalité chez les revaccinés est beaucoup plus importante que chez les primo-vaccinés, du moins en Allemagne.

4. La fréquence de l'encéphalite a été évaluée d'après le nombre total des vaccinations, sans tenir compte des résultats de celles-ci. Or, les revaccinations étant souvent inefficaces, il est probable que si on déduisait du nombre total les revaccinations inefficaces, on trouverait un pourcentage de complications nerveuses voisin, sinon rigoureusement identique, dans la primo- et dans la revaccination.

g) Age.

Les mêmes critiques peuvent être formulées pour les statistiques, d'après lesquelles l'encéphalite est d'autant plus fréquente qu'on avance en âge. Cette affirmation est, sans doute, vraie dans l'ensemble. Les premières épidémies d'encéphalite étaient presque entièrement fournies par des sujets de plus de deux ans. Cependant, cette règle souffre encore de très nombreuses exceptions. Ainsi, par exemple, dans sa note de 1929, M. Netter trouve en Allemagne 13,9 % d'encéphalite chez les enfants au-dessous d'un an et le chiffre considérable de 58,6 % entre 1 et 2 ans, soit 72,5 % d'encéphalite chez les enfants au-dessous de 2 ans.

h) Date d'apparition.

C'est avec une fixité étonnante que se produisent les accidents nerveux. En général c'est vers le 9^e — 12^e jour après la vaccination, au 4^e — 5^e jour de l'éruption qu'ils apparaissent, « au moment de la généralisation du virus », dit-on. On a d'ailleurs signalé des complications précoces (4-5 jours après la revaccination — Hekman, (6 jours pour Eckstein et Sioli), et des réactions beaucoup plus tardives qui restent cependant exceptionnelles.

i) Réaction locale.

Quelques encéphalites post-vaccinales coïncident avec une vaccine généralisée, d'autres avec une réaction locale très intense, pouvant même aller jusqu'à l'aspect érysipélateoïde. Cette importance de la réaction locale, due sans doute à l'emploi d'une lymphocyte recueillie après passages sur le lapin, ne pouvait manquer d'être considérée comme le témoin d'une vaccine trop intense, due à l'introduction d'une trop grande quantité de lymphocyte vaccinale. On préconisait, en conséquence, des vaccinations par une seule sacrification minuscule, voire même punctiforme.

Mais on s'aperçut bientôt que dans des cas, des réactions extraordinairement intenses ne s'accompagnaient d'aucun accident nerveux, et que, *vice versa*, dans la plupart des encéphalites post-vaccinales la réaction locale n'avait rien d'anormal. Bien mieux, elle est quelquefois minime au cours des injections de lymphocyte diluée, par exemple.

Actuellement, l'accord est fait sur ce point : *il n'y a aucune corrélation entre la réaction locale et l'encéphalite post-vaccinale.*

j) Nature de la lymphe.

De même, la nature, la provenance, la souche et même la récolte du virus vaccinal n'interviennent nullement dans l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale.

Au début, on croyait que l'apparition de cette complication était due à l'activité accrue du vaccin jennérien, grâce à son passage par le lapin. On sait que cet animal exalte la virulence de la lymphe et qu'il suffit quelquefois d'un seul passage pour provoquer une réaction intense, nécrotique ou une vaccine généralisée, (Camus, Netter). De plus, les passages sur cerveaux de lapins confèrent à la lymphe une propriété nouvelle : le neurotropisme, — c'est le neuro-vaccin de Levaditi. Ainsi croyait-on résoudre le problème de l'encéphalite post-vaccinale en accusant la lymphe de posséder deux caractères nocifs : sa virulence et son neurotropisme.

En réalité, pas plus que les réactions locales, la nature de la lymphe n'est responsable des accidents nerveux. Différents échantillons de vaccin donneront, au même endroit, la même proportion d'accidents. La même souche vaccinale, et même la même récolte provoqueront des accidents de fréquences différentes dans différents pays. Bien mieux : le neuro-vaccin même, qui entre les mains de Gollardo, n'a produit en Espagne aucun accident nerveux sur des millions de vaccinations, a donné lieu en Hollande à la même proportion d'encéphalites que les autres souches.

De cette étude nous retiendrons les points suivants : *l'encéphalite post-vaccinale s'observe à la suite des primo- ou des revaccinations, à tout âge, en tous pays, après introduction dans l'organisme de lymphe de toutes provenances.*

Elle est apparue brusquement, à la manière d'une maladie épidémique, et à une époque où la fréquence des encéphalo-myélo-méningites d'origines diverses s'est considérablement accrue.

SYMPTOMATOLOGIE

Au 10° — 12° jour d'une vaccination jennérienne, les accidents nerveux apparaissent brusquement, d'emblée très graves.

Le sujet se plaint d'une céphalée intense, pénible, qui s'accompagne d'un état nauséux; quelquefois de vomissements.

La température monte brusquement à 40°. Puis la somnolence, la torpeur deviennent vite très accentuées et peuvent atteindre une intensité telle que le malade paraît être dans un état presque léthargique.

Très souvent on observe des phénomènes convulsifs; généralisés, plus rarement localisés à un membre, à la face. On n'a pas signalé de myoclonies vraies.

Céphalée, fièvre, somnolence, convulsions, tels sont les principaux symptômes qui se retrouvent dans la presque totalité des cas observés avec une analogie frappante.

Un examen complet, pratiqué à cette période, va montrer des signes à localisation encéphalitique et méningée :

Il n'y a pas de paralysies — et, en particulier, pas de paralysies oculaires. Le réflexes tendineux sont normaux ou vifs.

Très souvent, on constate un signe de Babinski uni- ou bilatéral.

Mais cette encéphalite de la vaccine s'accompagne très souvent d'une réaction méningée, cliniquement intense, comme en témoignent la raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski.

On peut observer une raie vaso-motrice méningée.

La ponction lombaire révèle une réaction méningée d'importance variable ; tantôt on ne trouve qu'une augmentation minime de l'albumine, une réaction cellulaire à type lymphocytaire discrète ; tantôt, et plus rarement, on note un syndrome méningé biologique intense, avec un taux important d'albumine, de nombreux lymphocytes, une floculation du benjoin colloïdal dans la zone méningée. A signaler qu'on ne note pas d'augmentation de la glycorachie. Nous verrons que des recherches expérimentales intéressantes ont pu être effectuées avec le liquide céphalorachidien de ces maladies.

Tels sont, rapidement esquissés, les principaux symptômes de l'encéphalite post-vaccinale. L'évolution va en être variable :

Dans les cas malheureux, l'aggravation de l'état général est rapide : les convulsions sont très fréquentes, subintrantes, et dans les intervalles le malade ne reprend pas conscience ; la température se maintient très élevée autour de 40°, le pouls est rapide, irrégulier, la respiration stertoreuse. Quelquefois des paralysies, des troubles trophiques apparaissent et le malade meurt dans le coma. Cette évolution dure de 10 à 15 jours, quelquefois, dans les formes foudroyantes, elle est même plus courte et le malade est emporté en 3 à 4 jours.

Dans les cas heureux, les symptômes sont d'emblée moins alarmants : le syndrome infectieux moins accentué, les crises convulsives très espacées ou absentes, la somnolence à peine ébauchée. Le tableau se réduit à la céphalée, plus

ou moins intense, à une ou plusieurs crises convulsives, et surtout à un syndrome méningé le plus souvent typique. Tous ces troubles nerveux disparaissent en quelques jours, sans laisser de séquelles.

Telle est, du moins, l'opinion classique qui, sans doute, correspond à la majorité des cas observés. Une encéphalomyélite de la vaccine, d'évolution favorable, guérit sans séquelles, quelle qu'ont été l'importance de ses signes cliniques. Des exceptions ont cependant été observées.

C'est ainsi qu'on a incriminé la vaccine comme ayant été à l'origine de troubles moteurs et psychiques :

idiotie après vaccin, compliquée de convulsions (Mauriquaud, Eckstein et Sioli) ;

Syndrome parkinsonien avec état hypomaniaque (Guilain) ;

Paralysie flasque persistante d'un bras (H. G. Huber et Gildemeister).

Ces faits sont, certes, très rares. Par contre, il est certain, que de très nombreuses formes frustes sont passées inaperçues. Sur les innombrables vaccinations pratiquées dans tous les pays, il y a certainement des formes dégradées de ces accidents nerveux : algies, céphalée, crises convulsives, qui n'ont pas été reconnues comme étant en rapport avec la vaccination.

Le pronostic de l'encéphalite post-vaccinale reste encore, malheureusement, très sombre ; malgré les progrès thérapeutiques sur lesquels nous insisterons plus loin, la mortalité atteint encore 40 à 50 % des cas. Elle est aussi importante, sinon plus, dans les revaccinations que dans les primo-vaccinations. Il n'y a pas de différences appréciables dans la mortalité suivant les âges ou les pays.

Bref, c'est une complication redoutable et, pour terminer ce chapitre clinique, retenons cette notion importante : la disproportion étonnante entre la bénignité de la maladie causale, la vaccine, et la gravité considérable de sa complication — l'encéphalite. Le contraste est d'intérêt capital, et on ne pourra pas en tenir compte dans l'édification de toute hypothèse pathogénique (Mollaret).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le cerveau et les méninges sont dans l'ensemble très congestionnés : la corticalité des hémisphères est parcourue par des vaisseaux dilatés, gorgés de sang. La pie mère a un aspect rouge, congestionné.

Les coupes du cerveau montrent les caractères spéciaux de cette encéphalo-myélite.

Il s'agit, en effet, d'un encéphalite dont les lésions prédominent au niveau de la substance blanche : une *leuco-encéphalite* (leuco-névrxite).

Ces lésions consistent en l'apparition de foyers de démyélinisation importants au sein de la substance blanche, avec présence de manchons cellulaires périvasculaires. Les cellules infiltrant les vaisseaux sont ici des polynucléaires.

On ne trouve pas de grosses lésions de la substance grise corticale. Quelques foyers inflammatoires peuvent s'observer au niveau du *locus niger*. Il n'y a pas de neuronophagie.

Le tissu conjonctif réagit peu. On trouve, par contre, d'une façon habituelle, une réaction assez importante de la névroglie et de l'oligodendoglie. Cette réaction peut facilement être observée surtout au niveau des faces internes des ventricules, et dans les régions sous piémeriennes.

Ces constatations anatomo-pathologiques permettent aisément de situer l'encéphalo-myélite de la vaccine par rap-

port aux autres encéphalo-myélites voisines : les lésions sont rigoureusement identiques à celles qu'on trouve dans toutes les autres encéphalomyélites des fièvres éruptives : rougeole, varicelle, scarlatine, rubéole, variole, à tel point qu'il est impossible, sur le seul aspect des coupes, de reconnaître la maladie originelle.

Ces lésions sont, par contre, différentes de celles qu'on observe dans les encéphalo-myélites du type de la maladie de Heine-Medin, ou de l'encéphalite épidémique : dans ces affections, les lésions sont à prédominance grise, on y constate une neuronophagie intense. Les manchons péri-vasculaires sont formés surtout par des lymphocytes (*polio-névraxite*).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est facile de rattacher à sa cause le syndrome encéphalo-méningé survenant au cours de l'évolution de la vaccine, celle-ci étant toujours évidente.

Il va de soi, cependant, qu'il ne faut pas confondre avec l'encéphalite vaccinale vraie, d'autres syndromes nerveux, sans rapport avec la vaccine, et qui évoluent concomitamment avec cette fièvre éruptive. On a pu ainsi, pendant un certain temps, rattacher à la vaccine des syndromes qui étaient en réalité des méningites tuberculeuses et syphilitiques (Eckstein et Sioli). Il est inutile d'insister sur ces erreurs de diagnostic, absolument grossières, et qui sont vite redressées par un examen tant soit peu approfondi.

Par contre, beaucoup plus délicat peut-être le diagnostic différentiel d'avec l'encéphalite épidémique, survenant au cours de la vaccination jennérienne. Cependant, là encore, l'attention est vite attirée par toute une série de symptômes qui ne cadrent pas avec l'hypothèse d'une encéphalite post-vaccinale.

Il est exceptionnel que la maladie de V. Economo se déclare au 10-12^e jour de la vaccination, date d'incubation de l'encéphalite post-vaccinale. Le début de affection, au lieu d'être brusque et inopiné, est, au contraire, lent, insidieux, progressif.

La névraxite épidémique se traduit par une symptomatologie beaucoup plus riche, plus polymorphe que l'encéphalite post-vaccinale, et si la réaction méningée, les signes pyramidaux y manquent, on constate, par contre, des paralysies oculaires, des myoclonies.

L'évolution en est d'ailleurs plus longue (un mois et plus) et son pronostic *quoad vitam* beaucoup moins grave (mortalité 20 %), assombrie, il est vrai, par la fréquence effroyable de séquelles.

VII.

TRAITEMENT

Au traitement classique de toute encéphalo-myéélite : injections de salicylate, d'urotropine, abcès de fixation, enveloppements frais etc., il convient aujourd'hui adjoindre une thérapeutique moderne, qui a à son actif d'être efficace dans un grand nombre de cas et d'agir, selon les conceptions pathologiques de ses promoteurs, comme une véritable médication spécifique. Cette méthode thérapeutique moderne consiste dans l'injection sous-cutanée, intraveineuse ou intrarachidienne de « *sérum homologue* », c'est-à-dire de sérum d'un sujet vacciné efficacement contre la variole, de préférence avec la même souche de vaccin qui a servi à la vaccination du malade.

C'est à Thomas Harder que revient le mérite d'avoir le premier eu recours à cette intervention thérapeutique (en 1929) ; il injecte dans les espaces sous-arachnoidiens d'un sujet atteint d'encéphalite vaccinale du sang de sa mère, vaccinée antérieurement, et obtient une guérison rapide et complète.

Sans avoir connaissance de ce cas isolé, Hekman (de Rotterdam), employa la même méthode sur une plus large échelle : il eut à soigner 17 cas d'encéphalite vaccinale et put faire, dans 16 cas, l'injection de sérum de sujet vacciné.

La mort survint dans un cas où l'injection fut faite *in extremis*.

Un autre cas se termina par la mort, malgré l'injection du sérum, qui, il est vrai n'était pas homologue, puisque le donneur n'était pas vacciné avec la même souche de vaccin que le malade.

14 guérisons furent observées chez des sujets dont 13 reçurent du sérum homologue, et 1 du sérum de son père vacciné 4 ans auparavant.

La guérison fut observée sans intervention thérapeutique particulière, ce fut d'ailleurs un cas d'encéphalite après revaccination.

Certes, c'est là une série très heureuse, puisque, sur 17 malades, l'auteur n'eut à déplorer que deux décès. Cependant, on peut émettre quelques doutes sur la spécificité d'action du sérum de vacciné : la mort du malade traité par sérum non homologue, ne peut être donnée comme argument, pas plus que la guérison du malade traité par sérum non homologue ne peut infirmer l'hypothèse d'une action spécifique.

Un fait reste indiscutable, c'est que cette méthode thérapeutique est très intéressante et qu'elle doit être mise en pratique aussi rapidement que possible.

D'autres auteurs ont également obtenu des résultats très favorables par cette méthode. Eckstein, Herzberg-Kremmer et Herzberg attribuent une action curative indiscutable à un sérum de vacciné dont le titre était de 1/800.

L'obtention de sérum homologue étant impossible dans les pays où la vaccination est obligatoire, il serait important de constituer de véritables stocks de sérum de sujets efficacement vaccinés et prêts à être utilisés en cas d'accidents. C'est ce que réalisa Paschen (en Allemagne), qui eut la satisfaction d'obtenir une guérison « étonnante et

instantanée » d'un cas d'encéphalite post-vaccinale observé par Gruneberg à Altona. En France, c'est à M. Netter qu'on doit la vulgarisation de ces notions.

M. Béclère a proposé une variante de ce traitement : il préconise l'emploi du sérum de génisse vaccinée. Le pouvoir virulicide du sérum de cet animal est plus précoce que chez l'homme et peut, de plus, être facilement titré, alors qu'on ne connaît pas le titre du sérum humain qui probablement, diminue rapidement après la vaccination.

En résumé, *nous connaissons actuellement un mode de traitement sérothérapique de l'encéphalite post-vaccinale qui, s'il n'est peut-être pas rigoureusement spécifique, n'en est pas moins d'une efficacité souvent remarquable.*

VIII.

EXPERIMENTATION

De très importantes recherches expérimentales n'ont pas encore, à l'heure actuelle, abouti à la démonstration formelle de la nature exacte de l'encéphalite post-vaccinale, de ses rapports avec la vaccine ou avec d'autres virus neurotropes. C'est dire la difficulté considérable du problème qui a été abordé par deux côtés différentes :

1. On s'est efforcé d'abord de déterminer le rôle que joue le virus de la vaccine elle-même dans l'étiologie de l'encéphalite vaccinale par la recherche de ce virus dans le cerveau lésé.

2. D'autre part, on a essayé de provoquer, sur l'animal, des accidents nerveux, comparables à ceux qu'on peut observer chez l'homme.

Nous résumerons brièvement les résultats de ces recherches, dont nous nous efforcerons, par une étude critique, d'apprécier la valeur et de comprendre la signification.

1. RECHERCHE DU VIRUS DE LA VACCINE DANS LE CERVEAU ET LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN DES SUJETS ATTEINTS D'ENCEPHALITE POST-VACCINALE.

Le virus de la vaccine étant facile à manier, il était tout naturel qu'on cherchât sa présence dans le cerveau et le

liquide céphalorachidien des sujets atteints d'encéphalite-post-vaccinale. Cette recherche reste souvent infructueuse. Elle a été, cependant, couronnée de succès dans quelques cas isolés, mais c'est alors que commencent les difficultés de l'interprétation des résultats ainsi trouvés. Le fait de la présence du virus ne suffit pas pour le rendre seul responsable de l'encéphalite en cause. Pour pouvoir lui attribuer sa valeur réelle, il est indispensable de savoir d'abord quelle est la répartition du virus au cours de toute vaccination normale, non compliquée d'encéphalite.

1. Recherche du virus au cours de la vaccine non compliquée.

Il est démontré, actuellement, qu'au cours de l'évolution de la vaccine il est possible de mettre en évidence son virus dans les humeurs de l'organisme.

Chez le *lapin*, cette constatation a pu facilement être faite par Ohtawara, par Gildemeister et Heuer. Le sang de cet animal se montre régulièrement virulent jusqu'au 10^e jour de l'inoculation cutanée du virus. La recherche du germe dans le cerveau et le liquide céphalorachidien de cet animal, n'a pas été systématiquement effectuée, mais on peut admettre avec Gildemeister, que le tissu nerveux ne fait pas exception à la généralisation du virus. Cette manière de voir, quoique non démontrée péremptoirement, semble être confirmée par le fait qu'on trouve toujours le virus en grande quantité dans le cerveau du lapin mort de vaccine.

Chez les singes catarrhiniens inférieurs, la généralisation du virus a lieu constamment. M. Levaditi a trouvé en petite quantité dans le liquide céphalo-rachidien au 8^e — 10^e jour, sans qu'il y ait de lésions encéphalo-médullaires.

Chez l'homme, il est également possible de retrouver le virus au cours de la vaccine ; Ohtawara l'a décelé dans le

sang au 7^e jour de la vaccination. Gins, Hackenthal et Kamentzeva ont pu l'isoler à partir des amygdales, au 3^e et 4^e jour de la vaccination.

Il faut admettre, avec Eckstein, que le stade septicémique dure du 3^e au 13^e jour de la vaccination, et que le virus atteint sa plus grande concentration vers le 6—8^e jour. Passé le 13^e jour, on ne trouve plus de virus dans l'organisme, en l'absence de complications. Le même auteur n'a jamais pu trouver le virus dans le liquide céphalorachidien des individus vaccinés normalement. Par conséquent, pour Eckstein, deux points importants sont acquis :

Toute présence de virus vaccinal dans le liquide céphalorachidien et le cerveau doit être tenue pour anormale,

Passé le 13^e jour, la présence de virus dans la circulation générale doit être considérée également anormale.

Admettre ces deux points, revient à en conclure logiquement qu'une encéphalite post-vaccinale, au cours de laquelle le céphalo-rachidien et le cerveau contriendraient du virus jennérien, est due à la vaccination elle-même, surtout lorsque cette constatation est faite après le 13^e jour de la vaccination.

Avant d'aller plus loin, remarquons cependant que cette conception ne doit pas être considérée comme entièrement démontrée. En effet, la recherche du virus dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, au cours de la vaccination non compliquée, n'a été effectuée que dans un nombre restreint de cas et mériterait d'être reprise sur une plus grande échelle.

B. Recherche du virus jennérien dans l'organisme au cours de la vaccine compliquée.

Cette recherche a été souvent pratiquée. Au cours d'une angine vaccinale, apparue au 13^e jour de la vaccination,

Gins a pu facilement mettre en évidence le virus au niveau des amygdales. Mais c'est surtout sur l'existence du virus dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints d'encéphalite post-vaccinale.

Un fait important doit être immédiatement souligné : la découverte du virus dans le liquide céphalo-rachidien et le cerveau de tels individus, est rarement possible, inconstante, nécessitant des examens répétés. Ce caractère contraste avec la facilité et la régularité avec lesquelles on trouve le virus dans le sang des vaccinés. Tout porte à croire que si le virus existe dans le cerveau, il s'y trouve en *quantité infime*. Voilà un fait capital qu'il faudra expliquer par toute hypothèse pathogénique plausible.

On ne connaît actuellement qu'une dizaine de cas d'encéphalite post-vaccinale avec présence de virus dans le liquide céphalo-rachidien : voici les données les concernant :

En 1923 par passage en série sur les lapins, Mac Intosh est le premier à trouver le virus dans le cerveau de deux sujets atteints d'encéphalite post-vaccinale respectivement au 16^e et 25^e jour de la vaccination.

En 1927 Blaxall observe deux cas analogues vers la même époque ; Aldershoff obtient également le virus chez un sujet dont la complication nerveuse apparut le 14^e jour.

En 1929 Gildemeister obtient le virus par inoculation à des jeunes lapins à partir du liquide céphalo-rachidien d'un cas d'encéphalite précoce (5^e jour après la vaccination).

Les 4 cas suivants sont dus à Eckstein et ses collaborateurs H. Herzberg, Kremer et Herzberg. Il s'agissait dans un cas d'une encéphalite post-vaccinale au 17^e jour de la vaccination. Dans un autre cas l'encéphalite se déclara le 5^e jour après une revaccination, qui a été effectuée 14 jours après une première vaccination inefficace, et est interprétée comme une réaction précoce, allergique.

En 1932 les mêmes auteurs arrivent encore à déceler le virus dans le liquide céphalo-rachidien d'une encéphalite post-vaccinale apparue au 9^e jour.

Mais le cas le plus intéressant, à plusieurs points de vue, est le suivant :

Un enfant est vacciné sans succès à 14 mois. A 3 ans il est de nouveau vacciné et présente une réaction précoce. 6 jours après la vaccination, une encéphalite indiscutable apparaît. Au 8^e jour, alors qu'il est facile de mettre en évidence le virus dans le sang, l'injection du liquide céphalo-rachidien dans le testicule, le cerveau, la peau, la cornée du lapin et du singe, reste sans effet. Il n'y avait donc pas de virus dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais, deux jours après, l'insertion du liquide céphalo-rachidien dans la peau la cornée et cerveau du lapin, montra la présence de virus en petite quantité. Nous insisterons plus loin sur les particularités de cette observation et les enseignements qui en découlent.

Par conséquent : *les cas où l'on a trouvé le virus dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien des encéphalites post-vaccinales sont très rares. Ceux, où cette constatation a pu être faite après le 13^e jour, restent exceptionnels* (Mac Intosh) : 16^e et 25^e jour, Aldershoff : 14^e jour, Eckstein : 17^e j.). Par contre, les cas où, malgré les recherches les plus minutieuses, répétées, exécutées par les expérimentateurs précédemment cités, le céphalo-rachidien s'est montré stérile, sont innombrables. Le fait, bien que négatif, a néanmoins sa valeur, et le phénomène de l'autostérilisation de défense du cerveau, décrit par M. Levaditi dans la poliomyélite antérieure aigue et l'encéphalite épidémique, ne peut sans doute pas en être la seule explication logique.

Retenons donc cette notion importante : *il est paradoxal de ne pas constater fréquemment et en quantité notable le*

virus jennerien dans l'encéphalite post-vaccinale, alors qu'on le trouve dans le cerveau du lapin mort de vaccine.

2. ESSAIS DE REPRODUCTION EXPERIMENTALE DE L'ENCÉPHALITE POST-VACCINALE.

Différentes méthodes ont été employées pour ces essais : ces méthodes sont variables avec les souches de vaccin, les animaux utilisés, la voie d'introduction du virus.

A. Effets d'injection de virus d'origine animale.

I. Chez le lapin.

Au cours de la généralisation de la vaccine on peut voir une réaction aspécifique gliomésodermique du cerveau (Pette).

Lucksch est le seul auteur qui ait prétendu qu'il était possible d'obtenir une encéphalite, nullement typique d'ailleurs, par insertion du virus sur la cornée du lapin.

Par injection directe du virus dans le cerveau du lapin, les résultats ne sont pas beaucoup plus concluants. Il est à noter, cependant, que la récolte (plus que la souche) d'un vaccin, est douée d'un neurotropisme variable : quelquefois nul, quelquefois manifeste seulement après plusieurs passages testiculaires, il est dans certains cas neurotrope d'emblée, comme l'ont vu Marie et Condrea, Binnet en Conseil, Blanc et Caminopetros, Levaditi et Nicolau.

II. Chez le singe.

Pas plus que chez le lapin, on n'a pu chez les singes provoquer une encéphalite comparable à celle de l'homme.

Par l'injection intracérébrale d'un neurovaccin depuis longtemps entretenu sur cerveau de lapin, Levaditi, Nicolau et Sanchis Bayarri ont pu déterminer une névraxite mortelle avec pullulation des germes dans le système nerveux central, la rate et les organes génitaux. L'examen histologique a montré une grosse méningite, avec développement d'une réaction intense au point d'inoculation, véritable pustule vaccinale intracérébrale, mais sans aucune lésion à distance, comme c'est le cas dans l'encéphalite épidémique, ou dans l'encéphalite post-vaccinale chez l'homme (1927).

Plus tard, en 1931, Eckstein a décrit une inflammation diffuse du nevraxe chez le singe, 8-9 jours après injection intrarachidienne de lymphé d'origines diverses et à des doses minimales. Il fait remarquer que cette névraxite qui, par rapport à la réaction cutanée, précoce chez le singe, a la même date d'apparition que chez l'homme, se différencie cependant de l'encéphalite humaine par ses caractères histologiques (foyers inflammatoires banaux, sans démyélinisation). L'injection intramusculaire de sérum de singe vacciné est sans effet curatif, peut-être à cause du faible pouvoir virulicide du sérum de ces animaux (1/20).

Signalons, qu'en 1933 Pette et Kornyey n'ont pu, par la même méthode, obtenir qu'une méningite suppurée. Par contre, l'introduction du vaccin dans l'organisme par la voie vasculaire, sous-cutanée, intra-musculaire, ne donne de l'avis de tous les auteurs, aucune modification nerveuse.

Eckstein a essayé de provoquer l'encéphalite en modifiant l'état général des animaux et en troublant la perméabilité de la barrière hémato-méningée. Celle-ci ne varie guère au cours de la vaccination jennérienne.

Cet expérimentateur constate, avec Sarvan, que l'administration prolongée d'alcool, la faim, la splénectomie ne

produisent aucune lésion encéphalique chez les singes vaccinés. Les mêmes animaux vaccinés par introduction de virus dans le plexus brachial, ne montrent pas d'encéphalite. Les phénomènes nerveux observés à la suite de l'accroissement de la perméabilité de la barrière hémato-méningée par la diathermie, la ligature de la jugulaire, les ponctions sous-occipitales répétées, ne sont nullement superposables à ceux de l'encéphalite post-vaccinale chez l'homme.

La thrombose des veines faciales, l'infiltration périvasculaire des méninges rachidiennes chez les singes inoculés par voie intratrachéale ou intrapulmonaire, sont sans doute postérieurs aux lésions des autres organes (des reins en particulier) d'après l'auteur lui-même.

En résumé, *il est impossible d'obtenir chez l'animal, par quelque procédé que ce soit, une encéphalite post-vaccinale typique.*

B. Effets d'injection de virus provenant d'une encéphalite post-vaccinale humaine.

Dans un seul cas, Eckstein a pu obtenir une encéphalite par injection de liquide céphalo-rachidien d'encéphalite post-vaccinale directement dans le cerveau de lapin (1932). Il s'agit de cette intéressante observation dont nous avons déjà parlé plus haut: l'injection du L. C. R. dans le cerveau du lapin, a déterminé au niveau de l'inoculation une très forte réaction. Histologiquement, on trouve, du côté de l'inoculation, une leptoméningite intense, un gros foyer de nécrose, des cellules granulo-graisseuses et une infiltration périvasculaire. Du côté opposé à l'inoculation, on constate un processus de méningite et des infiltrations périvasculaires encore plus intenses que du côté de l'inoculation.

Ces résultats sont fort importants : c'est le seul cas où on ait réussi une inoculation cérébrale directe efficace chez le lapin, alors que l'inoculation directe de certains échantillons de lymphé de veau ne donne pas d'encéphalite, pas même avec des doses importantes (Levaditi, Blanc et Caminopétros-Cattaneo). La teneur en virus du liquide céphalo-rachidien était très faible (une pustule cutanée).

La souche vaccinale (veau) primitive qui a servi pour la vaccination de cet enfant, même à fortes doses, même après passage par cerveau de lapin, de même que la même souche humanisée, ne détermine ni encéphalite, ni pustule, hémorragiques chez le lapin. La même souche a servi pour 79.000 vaccinations qui n'ont donné aucune complication.

Seul le liquide céphalo-rachidien de l'enfant atteint d'encéphalite post-vaccinale provoquait, même après injection en quantité minime, une encéphalite et des pustules hémorragiques chez le lapin. Et Eckstein de conclure que c'est secondairement, au contact du cerveau de l'enfant, que la souche a acquis ces propriétés encéphalitiques et hémorragiques nouvelles, et qu'il faut admettre une prédisposition indiscutable ou familiale qui permet la localisation du virus sur le cerveau.

Ce fait unique, si intéressant soit-il, ne peut cependant pas entraîner la conviction sans restrictions.

C. Effet d'injection de virus vaccinal associé à d'autres virus.

L'inoculation simultanée du virus de la vaccine et de l'encéphalite épidémique, ne produit pas d'encéphalite, dont le virus est fixé et détruit sur place par la vaccine qui, elle, évolue normalement (Levaditi et Nicolau).

L'inoculation cutanée de vaccine rend le cerveau plus sensible au virus hérpéto-encéphalitique, déposé sur la muqueuse nasale (Levaditi et Nicolau).

Signalons également qu'on peut, dans certains cas, faire apparaître dans le sang, sous l'influence de la vaccination, un bacille hébergé à l'état latent dans l'organisme. Ces constatations sont d'importance : elles montrent que des germes saprophytes peuvent être exaltés et rendus virulents à l'occasion de l'introduction dans l'organisme d'une substance quelconque (du vaccin, dans ce cas particulier).

IX.

THEORIES PATHOGENIQUES

Les différents faits expérimentaux, rapportés plus haut bien que d'un intérêt théorique capital, n'ont pas apporté de solution définitive au problème de la pathogénie et de l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale. C'est bien plus sur des arguments cliniques et épidémiologiques qu'on peut construire des théories pathogéniques.

1. *L'encéphalite post-vaccinale n'est probablement pas due au virus de la vaccine elle-même.*

La théorie contraire compte cependant encore quelques défenseurs de marque : M. A. Netter et Eckstein, en particulier. Ces auteurs invoquent en faveur de leur théorie les faits cliniques et expérimentaux suivants :

a) Clinique.

L'apparition de l'encéphalite post-vaccinale coïncide avec la généralisation du virus. Son incubation est fixe, ses symptômes cliniques et ses lésions histologiques presque les mêmes dans tous les cas. Cet argument, cependant n'est pas très convainquant : l'anatomie pathologique et les symptômes sont ceux de toute encéphalo-myélite qui complique une fièvre éruptive. Quant à la durée d'incubation, elle est justement celle que M. Milian a obtenu dans tous

les phénomènes biotropiques. L'efficacité remarquable du sérum de convalescent est, certes, un argument de plus de poids. Encore faut-il faire quelques réserves sur la spécificité de son action.

La fréquence moindre de l'encéphalite post-vaccinale au cours de la revaccination est, comme nous l'avons vu, toute relative.

b) Expérimentation.

Le virus de la vaccine fut découvert dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de l'encéphalite post-vaccinale dans un nombre très restreint de cas. Dans des cas exceptionnels, sa présence était mise en évidence après le 13^e jour de la vaccination. Mais dans tous ces cas, la quantité de virus ainsi trouvé était minime, contrastant ainsi avec la quantité très importante de virus qu'on trouve dans le cerveau du lapin mort de vaccine.

Les partisans de l'origine vaccinale de l'encéphalite, sont d'ailleurs obligés de reconnaître que plusieurs faits ne cadrent pas avec l'hypothèse de l'action nécessaire et suffisante du virus :

L'encéphalite n'est pas plus fréquente avec l'emploi du virus neurotrope (neuro-vaccin) ;

elle se déclare au moment où l'immunité antivariolique commence à être solide ;

elle est surtout fréquente depuis quelques quinze ans, sans que l'activité du virus puisse être invoquée à l'origine de cette transformation ;

la reproduction expérimentale de l'encéphalite n'a été possible que dans un seul cas (Eckstein), et dans des conditions très particulières.

Aussi, les tenants de la théorie vaccinale sont-ils obligés

d'admettre dans la pathogénie de l'encéphalite un facteur individuel, une prédisposition morbide spéciale.

Il s'agirait d'une action exceptionnelle encéphalitogène du virus, chez un sujet offrant une véritable intolérance nerveuse individuelle (selon la terminologie de M. Tzanck).

C'est dans ce sens qu'il faut interpréter les conceptions de la parallergie, de l'hyperergie (Ludo v. Bogaert).

C'est aussi dans cette théorie qu'on pourrait ranger la conception d'Eckstein : pour l'auteur, l'encéphalite résulterait de l'acquisition de propriétés nouvelles du virus par son contact avec le cerveau du malade. Ces propriétés sont : 1) de pouvoir agir sur les organes du lapin à doses infinitésimales, 2) de se traduire chez cet animal par des lésions hémorragiques, absentes après inoculation de l'organisme de la même souche primitive ou humanisée ; 3) de pouvoir donner, par injection directe dans le cerveau de lapin, des lésions nécrotiques et hémorragiques spéciales : infiltrations périvasculaires, congestion, foyers nécrotiques.

A la lecture de ce compte-rendu de l'autopsie du lapin, on ne peut manquer d'être frappé par l'analogie entre ces lésions et celles qu'on a récemment décrites au cours des phénomènes d'anaphylaxie, mêmes infiltrations périvasculaires, mêmes foyers nécrotiques et hémorragiques (Péhu, Bertoyé, Dechaume, Gaté, Croizat et Michel).

C'est une interprétation, certes, séduisante, mais qui manque de preuves concluantes ;

Les propriétés spéciales du virus d'Eckstein n'ont jamais été retrouvées.

L'encéphalite reproduite par lui sur le lapin est peut-être un accident d'anaphylaxie (dose minime de virus, lésions typiques), mais elle n'est pas comparable à l'encéphalite humaine, où l'on trouve des foyers de démyélinisation, lésion capitale.

D'ailleurs on n'a jamais trouvé au cours de l'évolution de l'encéphalite humaine aucun autre signe de la série allergique.

Enfin, on comprendrait difficilement, pourquoi cette intolérance individuelle est apparue brusquement à la manière d'une épidémie, alors qu'elle n'était, pour ainsi dire, jamais observée auparavant.

2. *L'encéphalite post-vaccinale est probablement due à un effet biotrope du virus vaccinal sur un virus encéphalitique latent.*

C'est à cette théorie qu'on doit arriver logiquement, car elle répond à toutes les objections que soulève la théorie vaccinale.

C'est à cette théorie, d'ailleurs, que se sont ralliés, dès le début des expérimentateurs et cliniciens, tels que Levaditi, Rolleston, Boudwyk et Bastiaanse.

Il ne s'agit probablement pas du virus de l'encéphalite épidémique, qui est ainsi activé : trop de caractères cliniques et anatomo-pathologiques différencient cette affection de l'encéphalite post-vaccinale. Par contre, il est vraisemblable que le virus hébergé à l'état latent dans l'organisme du malade, est un de ces nombreux virus encéphalitogène de nature encore mal connue.

Cette théorie a d'ailleurs à son actif quelques faits positifs :

Elle explique l'impossibilité de reproductions expérimentales de l'encéphalite post-vaccinale.

Elle trouve une confirmation dans le fait que le virus de la vaccine augmente la sensibilité du cerveau au virus herpéto-encéphalitique (Levaditi et Nicolau).

Elle rend compte de la plus grande fréquence de l'encéphalite post-vaccinale depuis quelques années, fréquences parallèles aux encéphalo-myélites, dites primitives.

CONCLUSION.

La place de l'encéphalite post-vaccinale dans la nosologie.

Ainsi, l'encéphalite post-vaccinale ne serait qu'un cas particulier de ces encéphalo-myélites, des fièvres éruptives qui sont devenues fréquentes depuis quelques années.

Toutes ces encéphalo-myélites s'apparentent, du point de vue clinique et anatomo-pathologique, aux encéphalo-méningo-myélites primitives.

Elles sont distinctes des névraxites à virus connu (Polio-myélite antérieure aigue, Maladie de von Economo) et, sans doute, différentes des complications nerveuses des maladies infectieuses non éruptives de l'enfance (coqueluche, oreillons, p. ex.).

Telle est la théorie, qui à l'heure actuelle rend le mieux compte des faits cliniques et expérimentaux. Sans doute, la question comporte-t-elle encore maints points obscurs, et « seuls les travaux bactériologiques d'avenir apporteront quelques éclaircissements à ce problème, dont nous voyons mieux les difficultés, mais que nos connaissances actuelles ne permettent pas encore de résoudre » (Mollaret).

CONCLUSIONS

- I. L'encéphalite post-vaccinale est une complication exceptionnelle de la vaccination jennérienne. La possibilité de son apparition ne doit nullement modifier les règles actuelles de la vaccination.
- II. La nature de la lymphé, la réaction locale, l'âge, ne jouent pas un rôle déterminant dans l'apparition de cet accident. L'encéphalite est apparue brusquement, à la manière d'une épidémie, et a sévi surtout en Angleterre et en Hollande.
- III. Complication redoutable, l'encéphalo-myélite de la vaccine tue dans 40 à 50 % des cas. Elle guérit dans d'autres cas sans séquelles. Il faut insister sur le contraste entre la gravité de la complication et la bénignité de la maladie causale.
- IV. Les lésions histologiques de l'encéphalite post-vaccinale consistent en la présence de foyers de démyélinisation dans la substance blanche, avec une légère réaction gliale, sans lésions grises, sans neuronophagie.
- V. Le traitement le plus efficace de l'encéphalite post-vaccinale est l'injection de « sérum homologue ». Ce traitement n'est peut-être pas rigoureusement spécifique.
- VI. On ne connaît pas la nature exacte de l'encéphalite post-vaccinale. On a rarement pu démontrer la présence du virus vaccinal dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de cette affection. La présence du virus

n'a d'ailleurs pas de signification absolue, en faveur de la nature de l'encéphalite post-vaccinale.

On n'a jamais pu reproduire expérimentalement l'encéphalite post-vaccinale comparable à celle de l'homme, et ceci quels que soient l'animal employé, la nature du virus, la voie d'introduction.

VII. Certains auteurs estiment que l'encéphalite post-vaccinale est d'origine vaccinale. Leurs arguments ne sont pas tous valables. Tout un faisceau de preuves plaide, au contraire, pour l'origine non vaccinale de l'encéphalite post-vaccinale, qui serait due à une action biotrope du vaccin sur un virus neurotrope, hébergé à l'état latent dans l'organisme.

VIII. Ainsi, l'encéphalite post-vaccinale ne serait qu'un cas particulier des encéphalites qui compliquent les fièvres éruptives. Ce groupe s'apparente aux encéphalo-myélo-méningites primitives, de plus en plus fréquentes depuis quelques années.

Vu, le Doyen :

ROUSSY

Vu, le Président de Thèse :

L. TANON

Vu et permis d'imprimer :

Le recteur de l'Académie de Paris

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDERSCHOFF, H. — Recherches sur la cause de l'encéphalite post-vaccinale et de la poliomyélite (*Bull. de l'Acad. de Méd.* Séance du 20 Mai 1930).
- Experimental studies on case of encephalitis post-vaccinationem. (*Acte. path. et microb. scandinav.* (supp. 3) p. 9-19, 1930).
- Uebertragbarkeit der in den Niederlanden vorkommenden Poliomyelitis und encephalitis post-vaccinalis durch Hautimpfung auf affen (*Schweizerisch-medizinische wochenschrift*, 65, 510, 513 — 8 June 1935).
- ALLARIA, G. B. — Le encefalopatie post vacciniche (*Pediatrics d. med. prat.* 7 : 577-606, Octobre 1932, anche Soc. internaz. di microbol. sez. ital. 4; 560, 685, Dec. 1932).
- ARMSTRONG. — L'encéphalite post-vaccinale et sa prévention (*Public. Health reports* vol. 47, N° 30, 22 Juillet 1932, p. 1553, *Office international d'hyg. pub.* Mai 1935, N° 5).
- AYMES, G. et GEYER, L. — Encéphalite aigue post-vaccinale mortelle (*Pédiatrie*, Avril 1932).
- BABONEIX L. — Encéphalite post-vaccinale (*La Médecine*, Fév. 1931).
- BARON P. — L'encéphalite post-vaccinale en France (*Thèse de Paris*, 1929, (A. Legrand, Edit. 93, Bd St-Germain, Paris). (*Conc. Méd.* N° 39, 29 Sept. 1929, p. 2905).
- BAUER E. L. — Post vaccinal encephalitis (*J. Pediatrics*, 6, 512, 516 — Avril 1935).
- BERTOYE et BOUVIER. — Sur un cas d'encéphalite post-vaccinale au cours d'une primo-vaccination chez un enfant de 11 mois, persistance d'une hémiplégie spasmodique (*Soc. des Sciences méd. et de Méd.* Séance du 26 Janv. 1932).
- BIJL. — Experimenteete Onderjoskingen hij encephalitis post vaccinale (*Overg. mit Vers. en Med. de Volksgezondheid*. Août 1926).

- BOUMAN L. et BOK S. T. — Die Hispathologie des Encephalitis post vaccinatice (Zeits. f. die Gesamt. Neurol. und Psychiat vol. III, Berlin p. 495, Dec. 1927).
- BOURRAT L. — Séquelles d'une encéphalite post-vaccinale (Pédiatrie Mai 1932).
- BRASS J. — Encephalitis nach Kukpochkenimpfung (Beitrage, z. path. Anat. u. z. allg. Path. 94, 236-244, 1834).
- BRONNE J. W. — Post-vaccinal encephalitis (Practitioner, 1936, 753, Dec. 1934).
- CAMUS L. — A propos de la question de l'encéphalite dite « post-vaccinale » discutée à la Société des Nations par la Commission de la variole et de la vaccination (Bull. de l'Acad. de Méd. N° 12, séance du 27 Mars, 1928, p. 428).
- CATTANEO. — A propos d'un cas d'encéphalite post-vaccinale, (Rinascenza Medica, T. IV, N° 19, 1^{er} Oct. 1927).
- Contribution à l'étude de l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale (La Riforma Medica XLVIII, N° 20, p. 742 — 15 Mai 1932).
- CHACHNIUK Rachel. — Encéphalite vaccinale (Thèse de Montpellier, Janv. 1929).
- COMBY. — J. — Encéphalite aigue d'origine vaccinale (Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 8 Oct. 1926).
- Trois cas d'encéphalite aigue d'origine vaccinale, (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. 14 Oct. 1926, p. 1434).
- Nouveau cas d'encéphalite post-vaccinale (Soc. Méd. des Hôp. 19 Mai 1927, p. 671).
- L'encéphalite post-vaccinale (Arch. de Méd. des Enfants, Juillet 1927).
- Encéphalite Vaccinale (P. Méd. N° 41, 21 Mai 1932).
- CONTE F. — L'encéphalite post-vaccinale (La Médecine internationale, N° 11, Novembre 1928, p. 438).
- CROIZAT. — Lésions anatomo pathol. dans les réactions anaphylactiques et au cours d'injections répétées d'albuminoïdes. (Thèse de Lyon, 1927 — Journ. Méd. de Lyon, 1929).
- DALLY Ph. — L'encéphalite post-vaccinale (La Clinique, Mai 1930 (B) N° 146, p. 195).
- DECHAUME et CROIZAT. — Lésions survenues dans l'anaphyl. expérimentale, (Soc. de Biol. Juillet 1929), Système nerveux et anaphylaxie; faits expérimentaux doc. anatomo-cliniques (Paris Médical, 1^{er} Oct. 1929).

- ECKSTEIN A., HERZBERG H., KREMMER et HERZBERG K.
Recherches cliniques et expérimentales sur l'encéphalite vaccinale (*Deuts. Med. Woch.* N° 7, 14 Fév. 1930).
- ECKSTEIN A. — Recherches cliniques et expérimentales sur l'encéphalite post-vaccinale; la perméabilité des méninges au cours de la réaction vaccinale normale (*Zeits. f. Hyg. und Infektionskrankheiten* 1930, vol. 3, p. 669-671).
- Encéphalite post-vaccinale expérimentale chez le singe (*Zeits. f. Hyg.* T. CXII, fas. 1, 1931, p. 151).
- Production d'encéphalite vaccinale chez le singe, (*Klinisc. Wochens.* NP. 9, 28 Fév. 31, T.X.).
- ECKSTEIN A., SIOLI F. et ESAUTICO. — Weitere Beschachtungen und untersuchungen über die encéphalitis post-vaccinationem (*Klin. Woch.* II, 1053-1058, June 18, 1932).
- ECKSTEIN, SIOLI et HERZBERG KREMMER. — Nouvelles observations et recherches sur l'encéphalite post-vaccinale, p. 1053 (*Klinische Woch.* N° 26, 18 June 1932) — *La Presse Méd.* N° 61, 30 Juillet 1932).
- FINOT. — Les complications de la vaccine. L'encéphalite vaccinale (*Rev. Thérapeutique des alcooloides* N° 91, Mai 1930).
- GARRET. — Cas d'encéphalite post-vaccinale rapporté par le Prof. Jorge (*Bull. de l'Off. Int. d'Hyg. Pub.* T. XIX, Janvier 1927, p. 45).
- GOLOMB et A. G. SLUTSKY. — Post-vaccinal encephalitis (*Klin. Med.* 13; 886, Juin 1935).
- GILDEMEISTER E. — Sur la question de l'encéphalite post-vaccinale (*Arch d. Reisch.* T. LVII, 1926, p. 290).
- Zur Frage der encephalitis und anchluss an die Poch einschüteimpfung experimentele untersuchungen) (*Deutsch Wochensch.* 55, 1372-1373 Aug. 16, 1929).
- HEKMAN J. — L'encéphalite post-vaccinale et son traitement par le sérum homologue (*Bull. de l'Ac. de Méd.* Séance du 20 Mai 1930).
- HORDER THOMAS. — A case of cerebral symptomus following vaccination (*The Lancet*, June 22, 1929, p. 1301).
- HUBER. — Encéphalite post-vaccinale (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.* 19 et 25 Nov. 1926).
- HUGH S. CUMMING. — L'encéphalite post-vaccinale aux Etat-Unis (*Bull. Mensuel de l'Office Int. d'Hyg. Publ.* T. XXIII, fasc. X, Oct. 1931).

- IKEI, S. — Experimentelle studien über das entstehungs moment der postvaccinal encephalitis (*Jap. exp. Med.* 10, 563-580, Déc. 20, 1932).
- JANBON, MATHIEU et DENOYES. — Névrauxite post-vaccinale (*Arch. Soc. de méd. et biol.*; Montpellier. Séance du 10 Mai 1935, fasc. VII).
- JORGE R. — Variole et vaccine, Encéphalite post-vaccinale (*Bull. de l'Off. Int. d'Hyg. Publ.* XIX, 1927, p. 37).
- KRAUS-TAKARI. — Encéphalite vaccinale (*Méd. Klin.* 1925 p. 1872).
- KLING C., WESSEN E. et FARRAEUS J. — Recherches sur l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale (*Soc. de Biol.* séance du 30 Avril 1932, N° 15).
- KLING C. — Expériences récentes faites en Suède sur l'encéphalite post-vaccinale (*Off. Int. d'Hyg. Pub.* N° 1, Janv. 1932, t. XXIV — K. Konberg et Wasser N° 12, EP29, T. 21).
- LAPIN M. — Un cas d'encéphalite type post-vaccinale (*Soc. de Méd. et d'Hyg. du Maroc*, Fév. 1932).
- LEVADITI. — Ectodermoses neutropes (*Paris, Masson et Cie, édit.* 1922).
- LEVADITI BOUDWYK-BASTIAANSE, THERBURGH, BILL. — Encéphalite consécutive à la vaccination antivariolique (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. XCIV, 21 Juillet 1925, N° 29).
- LEVADITI, NICOLAU et BAYARRI. — Etiologie de l'encéphalite post-vaccinale (*P. Méd.* 5, Fév. 1927, p. 161).
- LEVADITI et NICOLAU. — A propos de l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale (*C. R. de la Soc. de Biol.* T. XCIV, 16 Janv. 1926, p. 114). 1
- LEVADITI C. et VAISMAN A. — Infection neurovaccinale latente du syphilome expérimental chez le lapin. (*C. rendu Soc. de Biol.* 106; 30-32 Janv. 1931).
- LUDO VAN BOGART et BORREMAN. — Sept obs. d'encéphalite post-vaccinale et Belgique (1927-1929) — Discussion de leurs relations avec la polyomyélite aiguë (*Bruxelles Médical*, 28 Juin 1931).
- LUCKSCH. — Gibt es beim Menschen sine Vakzineenzephalitis (*Veerein Deuts. Ärzte in Prag.* 5 Juin 1925)
- Dne Vakzine encephalitis (*Med. Klin.* N° 37, 16 Sept. 1925, p. 1375).
- MAZUR. — Un cas d'encéphalite post-vaccinale avec hémiplegie partielle persistante (*Polska Gaz. Lekarska*, T. XII, N° 17, 23 Avril 1933).

- MCLINARI E. — Considerazioni sulla poliomielite anteriore acuta (prodromi etiologica, terapia recente comme lle paralisés post-vaccinali, antivairose ecc. Etiologia collibacilaria (*Gaz. d. osp.* 55, 226-232, 25 Féb. 1934).
- MILIAN. — Le Biotropisme — Paris 1929 (*Baillière*).
- MOLLARET. — Le problème de l'encéphalo myélite des fièvres éruptives (*Sem. des H. de Paris*, 15 Fév. 1936).
- MORNET J. et VIGNERON. — Deux cas d'encéphalite motels de la vaccine (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 4 Déc. 1921).
- NETTER. — Vaccine et encéphalite (*Bull. de l'Ac. de Méd.* 21 Juillet 1925. — T. XCIV N° 29, p. 821).
- Encéphalites post-vaccinales (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.* 15 et 21 Oct. 1926).
- ARNOLD NETTER. — Encéphalite vaccinale. Efficacité des injections de sérum de sujets récemment vaccinés avec succès. Utilité de l'approvisionnement en ce sérum (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 35, 21 Déc. 1931).
- Encéphalite post-vaccinale ou encéphalite vaccinale (*Bull. de l'Ac. de Méd.* 3° série, T. CII, p. 30, *Gaz. des Praticiens*,
- PAGNIEZ Ph. — La question de l'encéphalite post-vaccinale (*La Presse Médicale* N° 9, 29 Janv. 1930, p. 154).
- PAISSEAU. — Encéphalite vacinale et vaccine généralisée (Pédiatrie, Mars 1930).
- PAISSEAU e SCHERRER. — L'encéphalite post-vaccinale (*Journ. de Méd. de Paris*, N° 10, 6 Mars 1930, p. 199).
- Paschen. — Sur la question de l'encéphalite post-vaccinale (*Deutsche Med. Woch.* T. LVI, N° 6, 7 Fév. 1930, p. 219)
- PEHU et BERTOUE. — Lésions de l'encéphalite dans un cas de mort par séro anaphylaxie, chez un enfant de 8 ans. (*J. M. des Hôp. Lyon*, 10 Nov. 1929).
- PETTE. — Postvakzinale enzephalitis (*Münich Med. Woch.* N° 5, 1928).
- RIX E. — Histologische und tierexperimentelle Untersuchungen über die encephalitis post-vaccinationem (*Beitz z. path. anat. u. z. allg. Path.* 87 ; 637-658, Sept. 30, 1931).
- SANCHIS BAYARRI et C. MONTOLIU VOLANT. — Un caso de encephalitis post-vaccinal (*Ciencias Medicas Valencianas*, Marzo de 1930).
- SEDALLAN. — L'encéphalite post-vaccinale (*Le mouvement sanitaire* N° 111, Juillet 1933, p. 304) — (*L'Association médicale* N° 10, Oct. 1933).

- Harald SCHMID. — Sur l'anatomie pathologique de l'encéphalite dite post-vaccinale expérimentale (*Encéphale*, Mai 1933, N° 5).
- SZYMARROWSKI Z. et ZANDOKA N. — Experimenta; stydu of post vaccinal encephalitis (*Méd. doswiadczy i. spol.* 14, 570-577, 1931).
- THOMAS E. — Vaccination et réactions tardives et encéphalites tardives (*Deutsche Medizinische wochenschrift* T. 60, N° 44, 21 Nov. 1934, in *La Presse Méd.* N° 33, 24 Mars 1935 — *Revue des Journaux*).
- THOMPSON. — Etologie de l'encéphalomyélite post-vaccinale (*Rrc. of Parhology* N° 4, Oct. 1931).
- Richard THOMPSON. — Essai de réalisation d'encéphalite vaccinale avec un virus testiculaire (*Proceeding, Soc. Exp. Biol. and Med.* T. XXVI, Avril 1929, p. 559).
- TODOROVITCH. M. K. — Troisième cas d'encéphalite post-vaccinale (*Srpski Arch. zu Celokupno Lekarstvo*, T. XXXIII, N° 9 Sept. 1931).
- TURNBULL et Mac INTOSH. — Encephalomyelitis following vaccination (Encéphalite aigue post-vaccinale) *Brit. J. th. London*, Aug. 1926, p. 181, — *The Lancet*, London, 4 Sept. 1926).
- TZANCK. — Immunité, intolérance, Biophylaxie (*Masson et C°*, Paris 1932).
- VALLETTE A. et Melle G. HOERNER. — Encephalites post vaccinales (*Strasbourg Medical*, N° 35, 15 Déc. 1932, in *Soc. de Méd. du Bas Rhin, Séance du 29 Oct. 1932*).
- VAN GEHUCHTEN et FALCON. — Etude histo-pathologique d'un cas d'encéphalite vaccinale (*Rev. neurologique*, T. 11, N° 1 Juillet 1934).
- VAN BOUDWIK, BASTIAANSE BIJL et TERBURGH. — Encephalite vaccinale (*Néderl. Tijdsch. Vdor. Geneesk*, XX° Ann. 18, Sept. 1926, p. 1267).
- VAN LOOKEREN. — Un cas d'encéphalite post-vaccinale (*Néderl. Tijdsch. voor. Geneesk*, 8 Janv. 1927, p. 244).
- VOIZARD et BAIZE. — Les encéphalites post-vaccinales et leur pathogénie (*Gaz. des Hôp.* N° 77, 24 Sep. 1927, p. 1265).
- ZAPPERT J. — Die post-vaccinale encephalitis in Wien und Niederosterreich in Jahre 1929 (*Wiener Med. Woch.* 8 Jan. 1930, N° 4, 1927).

